

Hormonbehandling i overgangsalder og hjerte- og karsykdommer – nok en gang



Kommentar og debatt

I sommer har det vært flere store presseoppslag om de negative virkningene av hormontilskudd. Oppslagene er bygd på data fra studier vi her vil gi en oversikt over. Resultatene viser at hormonsubstitusjonsbehandling kan øke risikoen for koronar sykdom, brystkreft og hjerneslag – og derfor ikke kan anbefales som primærprofylakse mot hjerte- og karsykdom.

I Tidsskriftet nr. 16/02 skrev Else Høibraaten en omfattende og fin oversikt om hormonbehandling i overgangsalder og hjerte- og karsykdom (1). Etter at den oversikten ble trykt, er det i juli måned kommet to viktige rapporter som vil kunne få betydning for vår praksis når det gjelder forskrivning av hormonsubstitusjon (2, 3). Særlig rapporten om hormonsubstitusjon som primærprofylakse (3) har vakt stor oppsikt, med til dels skandalepregede oppslag, blant annet i Dagbladet (4, 5).

Det er i denne sammenhengen viktig for legene å få mer kunnskap om hva studiene har vist enn det som dagspressen har fått frem, ikke minst for å kunne tenke igjennom hva slags konsekvenser dette vil ha for den enkeltes forskrivningspraksis. Studiene bør også lede til debatt om bruken av hormonsubstitusjon over lengre tid. Dette vil i særlig grad gjelde forebyggende behandling av osteoporose, hvor østrogenbehandling er blitt anbefalt som et førstevalg for noen pasientgrupper (6).

Interessen for hormonsubstitusjon i forebyggende behandling av hjerte- og karsykdommer startet med flere store observasjonsstudier i 1980- og tidlig 90-årene som viste at slik behandling var forbundet med redusert risiko på ca. 50 % for koronar hjertesykdom (1, 7). Det ble derimot ikke funnet effekt på hjerneslagforekomsten (7).

HERS, HERS II og ERA

HERS-studien (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (8) er en blindet, randomisert og placebokontrollert studie hos kvinner med kjent koronarsykdom. Det er den første i sitt slag hvor effekten av ekvint konjugert østrogen (utviklet fra hoppeurin og består av en blanding av flere østrogentyper, bl.a. østronsulfat) sammen med kontinuerlig gestagentillegg (medroksyprogesteronacetat) ble undersøkt med henblikk på hjerte- og karsykkelighet og død.

Ingrid Os

ingrid.os@ioks.uio.no
Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Serena Tonstad

Klinikk for forebyggende medisin
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

☞ Se også side 1765

Etter 4,1 års oppfølgingstid fant man ingen forskjell mellom hormonsubstitusjonsgruppen og placebogruppen med hensyn til koronarsykdom (hjerteinfarkt eller død), mens post hoc-analyser viste en signifikant tidstrend med flere hendelser første år og færre etter 3–5 år (8). Resultater fra denne undersøkelsen, som kom for fire år siden, endret holdningene over hele verden når det gjaldt bruk av hormonsubstitusjon som sekundærprofylakse.

Den økningen i koronare hendelser det første året som HERS-studien påviste, er styrket av bl.a. nyere observasjonsstudier (9, 10). Det er diskutert om dette skyldes prothrombotiske, proarytmiske eller proinflammatoriske effekter i den tidlige fasen av hormonbehandling.

Oppfølgingen ble gjort med tanke på å se om trenden når det gjaldt koronare hendelser ble opprettholdt (HERS II) (2). Etter 6,8 år observasjonstid fant man ingen effekt på koronare hendelser i substitusjonsgruppen. Dette er i motsetning til annen antiaterosklerotisk behandling som for eksempel statinbehandling, hvor forskjellene synes å øke med tiden. Selvsagt vil mulighetene til å kunne påvise en forskjell bli mindre, siden mange pasienter ikke lenger stod på den initiale behandlingen. Forfatterne peker selv på at det er en svakhet (2), men sannsynligvis påvirker ikke dette hovedresultatene.

Konklusjonen som ble trukket etter de første resultatene (8), og som også ble bekreftet av den såkalte ERA-studien (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) (11), er ytterligere styrket av HERS II (2): Postmenopausal hormonsubstitusjon skal ikke brukes som sekundærprofylakse hos *eldre* kvinner med kjent koronarsykdom.

WHI-studien

31. mai 2002, etter vel fem års observasjonstid, ble WHI-studien (Women's Health Initiative) stoppet av sikkerhetsmessige årsaker, tre år før planlagt tid (3). Studien omfattet 16 608 presumptivt friske postmenopausale kvinner i alderen 50 til 79 år, med et gjennomsnitt på 63 år, som ble randomisert til ekvint østrogen og medroksyprogesteronacetat eller placebo. Primært endepunkt var koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt og koronar død), med brystkreft som primær uheldig påvirkning. Studien ble stoppet fordi forekomsten av brystkreft oversteg de grenser som sikkerhetskomiteen hadde satt i utgangspunktet for å avbryte studien. I tillegg ble det påvist at andre uheldige effekter av behandlingen totalt sett oversteg nytteeffekten. Den delen som omfatter kvinner som er hysterektomert og derfor bare bruker ekvint østrogen, er ikke stoppet.

Studien viste en økning på 29% i koronare hendelser ($p = 0,05$), mens hjerneslag økte med 41% i gruppen som fikk hormonsubstitusjon. Antallet er lite, 37 mot 30 per 10 000 pasientår og 29 mot 21 per 10 000 pasientår for henholdsvis koronare hendelser og hjerneslag. Antall med brystkreft i placebogruppen var som forventet, mens forekomsten i hormongruppen var 26% høyere (38 mot 30 per 10 000 pasientår). I WHI-studien var det 400 kvinner som før studien startet hadde koronarsykdom med gjennomgått infarkt eller var blitt revaskularisert, slik som kravet var for inklusjon i HERS-studien (8). I denne gruppen ble det rapportert en økning på 28% i koronare hendelser, men antallet var for lavt til å oppnå statistisk signifikans (19 mot 16 hendelser).

WHI-studien fant altså i likhet med HERS-studien en økning i koronare hendelser. Studien omfattet presumptivt friske kvinner og til dels yngre kvinner selv om gjennomsnittsalderen var 63 år. Konklusjonen til forfatterne er at hormonsubstitusjon ikke skal gis som primærprofylakse mot hjerte- og karsykdom (3).

Hjerneslag

I HERS-studien ble det ikke funnet effekt av hormonbehandling på hjerneslag (økning på 23% var ikke signifikant) (12), noe som ble bekreftet i oppfølgingen i HERS II-studien (2). Dette er i samsvar med resultatene fra en randomisert placebokontrollert studie med 17- β østradiol gitt peroralt til kvinner med gjennomgått iskemisk hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) (13). Etter 2,8 års oppfølgingstid var det ingen effekt på hjerneslag av hormonsubstitusjon verken i



Faksimile fra Dagbladet 11.7. 2002

den ene eller andre retning. Den relative risiko var 1,0 (95% KI 0,7–1,4). I WHI-studien rapporteres det en økning på 41% i hjerneslagforekomst (3). Denne kom først etter to år og persisterte etter fem år. Forfatteren finner ingen overhyppighet hos spesielt disponerte, og konkluderer med at den økte risikoen er til stede hos presumptivt friske kvinner.

Valg av behandling

En svakhet ved studiene (2, 3) som forfatterne selv peker på, er valget av hormonsubstitusjon. Ekvint østrogen og kontinuerlig medroksyprogesteronacetat er valgt i begge de store studiene WHI og HERS. Ekvint østrogen er ikke markedsført i Norge. HERS-forfatterne sier at hormonsubstitusjonen gitt til yngre kvinner eller valg av annen hormonsubstitusjon muligens kunne ha gitt et annet resultat (12). Det samme peker forfatterne av WHI-studien på (3). I begge stu-

Oversikt over studiene

HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

ERA – Estrogen Replacement and Atherosclerosis

WHI – Women's Health Initiative

EPAT – Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial

PHOREA – Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis

MORE – Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation

diene var gjennomsnittsalder ved inklusjon godt over 60 år, i WHI 63 år og i HERS 66 år. Kvinner rundt menopausealder reagerer sannsynligvis annerledes enn kvinner over 60 år på tilførsel av østrogen. I WHI-studien var kvinnene opp til 79 år ved inklusjonstidspunktet. Det er et spørsmål om man kan generalisere på grunnlag av data som i hovedsak er samlet inn fra kvinner som har langt høyere alder enn de det vil være naturlig å starte å behandle for overgangsplager.

Både i HERS- og WHI-studiene ble kontinuerlig gestagen i form av medroksyprogesteronacetat gitt sammen med ekvint østrogen (3, 8). Det kan ikke utelukkes at funnene i WHI-studien ikke gjelder alle former for hormonsubstitusjon eller ved lavere doser. Det sier WHI-forskergruppen i sin artikkel (3). Muligheten for at østradiol gitt transdermalt kan

ha andre effekter, kan for eksempel ikke utelukkes. Ekvint østrogen øker triglyseridnivåene. Transdermalt østradiol vil derimot redusere triglyserider (14), noe som kan indikere at administrasjonsformen kan påvirke ateroskleroseutviklingen forskjellig. Det er altså holdepunkter for at både ulike typer, administrasjonsform og -måte, samt doser både for østrogen og gestagen kan virke ulikt på forhold som kan gi forskjellige kardiovaskulære effekter (15–19).

I EPAT-studien (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) (20) ble kun 17- β østradiol gitt peroralt og sammenliknet med placebo hos 222 postmenopausale kvinner. Progresjon i subklinisk aterosklerose ble målt som intima-media-tykkelse (IMT) i karotisarteriene. Ateroskleroseutviklingen var mindre i substitusjonsgruppen (20). Et annet forhold som forfatterne mener kan være av betydning for resultatene i EPAT-studien (21), er at tiden fra menopause til randomisering i gjennomsnitt var ti år kortere enn i HERS (8) og ERA (11). Effekten av hormonsubstitusjon ble bare sett i gruppen som ikke brukte statin. Nyere data fra HERS-studien (22) indikerer at samtidig bruk av statin ser ut til å redusere den beskrevne økningen i tidlig koronare hendelser. Statinbruken var imidlertid ikke randomisert.

PHOREA-studien (Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis) viser i motsetning til EPAT-studien (20) at kombinasjonen 17- β østradiol og intermitterende gestagen (gestoden) gitt hver 4. uke eller hver 12. uke til postmenopausale kvinner med subklinisk aterosklerose, bedømt ut ifra intima-media-tykkelse, ikke hadde noen effekt på progresjon av aterosklerose (23).

Observasjonstiden var imidlertid bare 48 uker.

Det er derfor med rette blitt påpekt behovet for europeiske studier med medikamenter som brukes i Europa (24).

De nye selektive østrogenreseptormodulatorne har også andre effekter enn østradiol. Avhengig av målorgan kan denne medikamentgruppen både ha østrogenagonistisk (beinvev og lipider) og -antagonistisk effekt (endometrium og brystvev). I MORE-studien (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) ble det påvist en reduksjon i koronare hendelser hos en gruppe kvinner med høy risiko for kardiovaskulær sykdom (25). Studiens primære hensikt var å se på effekt på osteoporose. Den kardiovaskulære effekten av tibolon, et syntetisk steroid som enten direkte eller via metabolitter virker på bl.a. østrogenreseptorer, er ikke kjent.

Konklusjon

Ut ifra den kunnskap som vi har i dag, anbefales det ikke hormonsubstitusjon verken i primær- eller sekundærprofylakse for hjerte- og karsykdommer, til tross for de innvendinger som kan reises mot de studiene som disse anbefalingene bygger på. Den absolutte risiko er liten for kvinner som får hormonbehandling med ekvint østrogen og kontinuerlig medroksyprogesteronacetat, som det blir påpekt i en leder til WHI-resultatene (26). Men det er tross alt én av 100 kvinner som ifølge WHI-studien vil ha en hendelse i løpet av fem år. Dersom 10 000 kvinner tar hormonsubstitusjon som ekvint østrogen/kontinuerlig medroksyprogesteronacetat i ett år, blir det en økning på sju koronare hendelser, åtte brystkrefttilfeller, åtte flere hjerneslag, åtte flere lungemebolier, men seks færre tilfeller av kolorektalcancer og fem færre hoftefrakturer (3).

Behandling med hormonsubstitusjon for andre formål (overgangsplager) og over kortere tid er ikke undersøkt verken i WHI- eller HERS-studiene. Data fra Norge (27) peker imidlertid på en økning i risiko for venøs trombose på 2–4 ganger, selv om hovedforfatter anfører at dette kan oppfattes som klinisk neglisjerbart dersom det ellers foreligger god indikasjon for hormonsubstitusjonsbehandling (1).

Selv om hormonsubstitusjon ikke har vist effekt verken ved primær- eller sekundærprofylakse, og det hevdes at «jø mer bevis, dess større grunn til pessimisme» (28), er mulighetene for god konvensjonell behandling av kvinner med risiko for hjerte- og karsykdom eller med kjent hjertesykdom store. Selv om det i en del kardiovaskulære studier ikke har vært et tilstrekkelig antall kvinner med til å kunne si noe definitivt, har mange andre studier vist at behandlingen som har effekt på menn også har effekt på kvinner. Derfor bør og må behandlingen være lik for de to kjønn både når det gjelder primærprofylakse og sekundærprofylakse for hjerte- og karsykdom.

Litteratur

1. Høibraaten E. Hormonbehandling i overgangsalder og hjerte- og karsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1564–5.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
3. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
4. Thurmann-Nielsen A. Sjøkkrapport om østrogen. *Dagbladet* 11.7.2002.
5. Karlsen K. Hjertespesialist skremt av østrogenrapport. *Dagbladet* 12.7.2002.
6. Terapi anbefalinger: Behandling av osteoporose. SLK-publikasjon 2001: 05. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 2001.
7. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756–62.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
9. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study: a prospective observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1–8.
10. Alexander K, Newby L, Hellkamp A, Harrington RA, Peterson ED, Kopecky S et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1–7.
11. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
12. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–42.
13. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.
14. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950–5.
15. Ossewarde ME, Bots ML, Bak AAA, van der Schouw YT, Witteman JCM, Planellas J et al. Effect of hormone replacement therapy on lipids in perimenopausal and early postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 39: 209–16.
16. Kim CJ, Min YK, Ryu WS, Kwak JW, Ryoo UH. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipid levels in postmenopausal women. Influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1693–700.
17. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2001; 104: 1773–8.
18. Rosano GMC, Webb CM, Chierchia S, Morgani GL, Gabraele M, Sarrel PM. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postme-

nopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2154–9.

19. Chen FP, Lee N, Soong YK, Huang KE. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors. *Menopause* 2001; 8: 347–52.

20. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevastian A, Mahrer PR et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.

21. Hodis HN, Mack WJ. Atherosclerosis imaging methods: assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl 12): 19–27.

22. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.

23. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262–8.

24. Rosano GMC, Simon T, Mercurio G, Sans S, Schenck-Gustafsson K, Stevenson JC et al. Hormone replacement therapy: where we stand in Europe (editorial). *Eur Heart J* 2001; 22: 439–41.

25. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hosszowski K et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 847–57.

26. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366–8.

27. Høibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism – a population-based case-control study. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1218–21.

28. Pettiti DB. Hormone replacement therapy for prevention: more evidence, more pessimism. *JAMA* 2002; 288: 99–101.

○